Aus der Universitäts-Kinderklinik Rostock
(Direktor: Professor Dr. Brüning)

Zur Frage der Beryllium-Wirkung

Dissertation

zur Erlangung der Doktor-Würde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von

FELIX WUNDERLICH
aus Schwerin

1934
Buchdruckerei Felix Ploog, Schwerin i. Meckl.

Referent: Professor Dr. Brüning

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Zur Frage der Berylliumwirkung

Das Beryllium wird in der medizinischen Literatur nur wenig genannt und von seiner therapeutischen Anwendung ist bis vor kurzem nichts bekannt geworden.

Auch über die chemischen Eigenschaften des Beryllium ist in den Speziallehrbüchern nicht allzuviel mitgeteilt, und in diesem Zusammhange nur wenig erwähnenswert. Das Beryllium gehört zu den Metallen der zweiten Gruppe des Periodischen Systemes, zu der außerdem von den bekannten Metallen das Magnesium, Zink und Cadmium zu rechnen sind. Es findet sich in der Natur selten und wird technisch gewonnen aus dem Beryll, — die Edelsteine Acquamarin und Smaragd sind aus Beryll —, dem Aluminium-Silikat des Beryllium. In seinen Verbindungen ist es denen des Magnesium sehr ähnlich. Von seinen Salzen sind hauptsächlich bekannt die Chloride und Nitrate. Beides sind leicht wasserlösliche Salze, deren wässerige Lösung sauer reagiert. Ferner sind bekannt die Phosphate, Carbonate und Acetate.

Bei Hofmann finden wir über das Beryllium erwähnt: „Das Beryllium zeigt, obwohl es zu den Erdalkalien gehört, manche Uebereinstimmung mit den Elementen der dreiwertigen Erdmetalle, besonders mit dem Aluminium."

Ullmann schreibt: „Als erstes und typisches Element der zweiten Gruppe des Periodischen Systemes zeigt Beryllium in seinen Eigenschaften viele Abweichungen gegenüber den anderen Elementen dieser Gruppe, die ein größeres Atomgewicht besitzen. Während die Oxyde des Calcium, Baryum und Strontium, sowie das Zinkoxyd ausgeprägte Basen sind, ist Beryllium-Oxyd eine schwache Base. Beryllium-Salzlösungen. sind daher in wässerigen Lösungen merklich hydrolytisch gespalten, analog den Aluminium-Salzlösungen."

In der Technik wird Beryllium mehrfach verwandt. Beryllium-Verbindungen wirken katalytisch und werden daher als Reaktionsbeschleuniger bei der Darstellung von Estern organischer Säuren benutzt. Beryllium wird ferner in Schmelzhütten als Härtemittel in der

Stahlindustrie gebraucht. So gleicht Kupfer mit einem gering-prozentigen Zusatz von Beryllium dem härtesten Stahl. Die technische Verwertung des Metalles nimmt neuerdings zu, so daß zum Beispiel bereits in manchen Röntgenröhren für die Fenster jetzt Beryllium verwandt wird.

Die nahe chemische Verwandtschaft des Beryllium mit dem Aluminium wird auch in der toxikologischen Literatur vermerkt.

Ueber die Berylliumwirkungen schreibt Kunkel in seinem Handbuch der Toxikologie: „Die Erscheinungen treten sehr unregelmäßig auf, so daß Mengen, die bei dem einen Tiere tödlich wirken, bei dem anderen ohne alle Reaktionen bleiben. Frösche zeigen von 20 bis 25 mg. Beryllium-Oxyd zunehmende zentrale Lähmung, wozu erst später auch Herzlähmung tritt. Die Symptome kommen sehr langsam: Appetitverlust, Obstipation, selten blutige Durchfälle, heftiges Erbrechen, große Depression, Körpergewichtsabnahme und Temperaturabfall, nach und nach schwere Erschöpfungszustände, Unsicherheit der Bewegungen, auch choreatische Krampfanfälle, vollkommene sensible Lähmung. Endlich Tod in sopor."

In Koberts Lehrbuch der Intoxikationen lesen wir: „Das Beryllium gehört chemisch in die Gruppe des Magnesiums, wird pharmakologisch aber besser im Anschluß an das Aluminium besprochen." Er verweist dann auf eine unter seiner Leitung entstandene Dissertation von Siem, auf welche in den späteren Ausführungen genauer eingegangen werden soll. „Beryllium wirkt bei Hunden, Katzen und Kaninchen nach subkutaner Einverleibung dem Aluminium analog, d. h. es veranlaßt langsam eintretende zentrale Lähmung. Die Giftigkeit ist zehnmal größer als die des Aluminium. Ferner gelingt es, auch nach innerlicher Darreichung der nicht ätzenden Verbindung Vergiftungen zu erreichen."

In den neueren Werken der Toxikologie, z. B. Starkenstein-Rost-Poll, oder Flury-Zangger, ist das Beryllium nicht aufgeführt. Louis Lewin „Gifte und Vergiftungen" dagegen erwähnt kurz, daß eine „subkutane Anwendung von Beryllium-Salzen bei Tieren außer Ätzwirkung im Darm und den Nieren

und den entsprechenden subjektinen Symptomen Krämpfe, Motilitäts- und Sensibilitätsstörungen" hervorruft.

Auch in neuerer Zeit ist über pharmakologische oder klinische Wirkungen des Beryllium im Schrifttum nur wenig gesagt.

In den „Berichten über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie" wird in den Jahren 1925 bis 1933 das Beryllium nur in den folgenden Veröffentlichungen genannt:

Branion, Guyatt und Kay sahen bei jungen Ratten, in deren Steenbock-Kost das Calcium-Carbonat durch äquivalente Mengen Beryllium-Carbonat ersetzt wurde, rachitis-ähnliche Knochenläsionen, und zwar solche, die weder durch Lebertran noch durch ultraviolette Strahlen zu bessern waren.

Dulière und de Borggraef („L'influenze des gluciniers sur l'irritabilité du coeur de grenouille") stellten am Froschherzen fest, daß geringe Mengen von Beryllium, die das Calcium oder Kalium der Ringerlösung ersetzten, die Erregbarkeit steigerten.

Lehr arbeitete über „Einfluß des Beryllium auf die Fermentbildung". Er ging von der Voraussetzung aus, daß die Antikörperbildung bei verschiedenen Infektionskrankheiten durch Metallsalze wesentlich gesteigert wurde, und fand hierbei das Beryllium besonders wirksam. Der Autor untersuchte den Einfluß des Beryllium auf die Urease und kam zu dem Ergebnis, daß Beryllium-Chlorid in bestimmter Konzentration die Ureassebildung der Proteusbakterien steigert.

Kleeberg („Beryllium-Verbindungen als Adsorptionsmittel") fand im Beryllium ein „brauchbares basisches Adsorptionsmittel, das seine größte Wirksamkeit im ganz frischen Zustande, besonders in statu nascendi, zeigt."

Die toxikologischen Erfahrungen über das Beryllium, die von den Autoren im Vorhergehen zitiert wurden, stammen aus der bereits erwähnten, inhaltlich etwas genauer zu schildernden Dissertation von Siem (Dorpat 1886) „Ueber die Wirkungen des Aluminiums und des Berylliums auf den tierischen Organismus".

Die Wirkungsweise des Berylliums wird von Siem als ähnlich, nur zehnmal giftiger als die des Aluminiums

geschildert; dabei ist das Auftreten der ersten Vergiftungserscheinungen und die Zeit des Todeseintrittes noch größeren Schwankungen unterworfen als beim Aluminium.

Siem verwandte eine neutral reagierende Lösung von weinsaurem bezw. milchsaurem Beryllium-Carbonat. Er stellte für Frösche, welche unter dem Bilde der allmählich zunehmenden zentralen Lähmung, „hervorgerufen durch die direkt lähmende Wirkung des Beryllium auf die Ganglien des Hirnes und Rückenmarkes", zugrunde gingen, eine tödliche Dosis von 0,02—0,028 gr. Beryllium-Oxyd fest. Seine Versuche an Säugetieren (Katzen, Hunden und Kaninchen) ergaben eine hochgradige Empfindlichkeit dem Beryllium gegenüber. Tödliche Dosen pro kg. Tier werden von ihm mit 0,004—0,005 gr. Beryllium-Oxyd, für Kaninchen mit 0,008—0,01 gr. angegeben.

Das Bild der Vergiftung ist nach seinen Arbeiten: Im Anfang, — nicht vor sechs bis acht Stunden —, Appetitverlust, Obstipation, Erbrechen, Gewichtsabnahme, Intentionstremor, choreatische Krampfanfälle unter Herabsetzung der Sensibilität. Im Endstadium sind die Tiere unfähig, sich zu bewegen. Der Tod tritt immer erst nach drei bis vier Tagen ein, meist unter dem Bilde von tonisch-klonischen Krämpfen. Motorische Reizerscheinungen sind bei allen Säugetieren, die dem Beryllium gegenüber bedeutend empfindlicher sind als dem Aluminium gegenüber, stets sichtbar. Mit Beryllium gefütterte Tiere, und zwar wurde zuerst das Beryllium in Milch, später durch die Schlundsonde gegeben, gingen in der zweiten Woche zugrunde. Siem nimmt für das Beryllium eine geringe Resorptionsfähigkeit vom Magen aus an.

Auch den pathologisch-anatomischen Befund bei Beryllium-Vergiftungen schildert Siem. Es sind dies Parenchymveränderungen der Leber, Verfettung von Leber und Nieren, stellenweise Dünndarmgeschwüre, entsprechend den Peyer'schen Haufen, Follikelschwellung und hämorrhagische Infiltrationen, hauptsächlich der eigentlichen Schleimhaut.

Durch die Arbeiten von Walbum und Lunde wurde vor einigen Jahren die Aufmerksamkeit wieder auf das Beryllium gelenkt.

Walbum prüfte die Salze fast aller Metalle in den verschiedensten Konzentrationen in ihren Wirkurgen systematisch durch. Bei seinen Versuchen an Mäusen, die oral mit tödlichen Dosen von Ratinbazillen infiziert wurden, fand er im Caesium und Iridium zwei Metalle, die in bestimmter Konzentration eine vollständige Immunität der Tiere hervorriefen. Er zeigte hiermit die Möglichkeit, den tierischen Organismus Infektionen gegenüber durch Einverleibung kleinster Mengen eines Stoffes von einfacher chemischer Zusammensetzung immun zu machen.

Durch weitere Versuche an mit Tuberkelbazillen infizierten Meerschweinchen konnte Walbum die untersuchten Metalle in drei Gruppen einteilen. Die erste Gruppe der wirksamen Metalle, zu welcher Gold, Kupfer, Mangan und Beryllium gehören, zeigte keine oder nur verzögerte Wirkung lediglich auf das Sterben der Tiere. Eine heilende Wirkung entstandener Tuberkulose hatte eine zweite Gruppe von Metallarten, so das Wolfram, das Platin, während der dritten Gruppe eine tuberkuloseverhindernde Wirkung zugeschrieben wird. Hierher gehören unter anderen das Aluminium, Selem, Cadmium, Molubdan und Ruthenium.

Walbum erwähnt in einer späteren Arbeit, nach den unten aufgeführten Untersuchungen von Lunde, daß „die beiden Metalle, welchen man wohl im allgemeinen bei der Tuberkulose-Behandlung das größte Vertrauen beigemessen hat, nämlich Kupfer und Gold, sich in der ersten Gruppe befinden. Diese Gruppe enthält indessen auch Mangan und Beryllium, welche in passenden kleinen Dosen bei der Behandlung der Lungentuberkulose so schöne Resultate ergeben haben."

Im Anschluß an die hier erwähnten ersten tierexperimentellen Untersuchungen Walbums beschäftigte sich Lunde, teilweise zusammen mit Helms, mit einschlägigen Studien an tuberkulose-infizierten Tieren. Bei ihren Versuchen an vierhundert Mäusen und Meerschweinchen, die oral mit Tuberkelbazillen infiziert wurden, gingen die Mäuse nicht an einer bakteriellen Infektion ein, sondern an einer Intoxikation. Lunde fand ferner, dass mehrere Metallsalze die Fähigkeit besaßen, „das Verbrennungsprodukt des Or-

ganismus gegenüber den Endotoxinen der Tuberkelbazillen zu vermehren." Bei seinen Versuchen, Lungentuberkulose mit Metallsalzen zu behandeln, glaubte Lunde, eine günstige Wirkung von Metallsalzinjektionen in einer Anregung der Abwehrkräfte des Organismus, besonders gegen die durch Mischinfektionen bedingten Intoxikationen zu sehen. Er verwandte vom Aluminium und Beryllium kleinste Dosen zur Injektion.

Ähnliche Versuche beschreiben Gessner und Siebert. Sie behandelten Meerschweinchen vor und teilweise nach der Impfung mit Tuberkelbazillen intrakardial und subkutan mit Magnesium- und Beryllium-Salzen und sahen bei der Verwendung geringer Dosen anfängliche, aber vorübergehende günstige Wirkung, bei größeren Dosen eine Beschleunigung des Verlaufes der Tuberkulose.

Nach Abschluß unserer eigenen Versuche erschien dann vor kurzem noch eine Arbeit von Fabroni, deren erste Mitteilung uns bis jetzt vorliegt. Der Autor arbeitete über den Einfluß des Berylliums auf das reticuloendotheliale System. Er injizierte zwölf Kaninchen jeden zweiten Tag, insgesamt zehnmal, kolloidales Beryllium-Hydroxyd. Er fand als Ergebnis eine Sensibilisierung des reticulo-endothelialen Systemes — er konnte im Blutbilde eine mäßige Steigerung der Monocyten feststellen —, ohne daß primär oder sekundär toxische oder sonstwie schädliche Erscheinungen zu beobachten waren. Fabroni sieht die Wirkung des Beryllium in einer Reizung des reticuloendothelialen Systemes mittels Zufuhr kolloidaler Stoffe durch Vergrößerung der Oberfläche des mesemchymalen Gewebes, durch die eine gesteigerte biologische Tätigkeit der Abwehrkräfte des Organismus verursacht werden soll.

Nach diesen einleitenden Erörterungen kann ich nunmehr zu meinen eigenen Untersuchungen mit Beryllium übergehen.

Wir beabsichtigten nicht, mit unseren Versuchen die Arbeiten von Walbum und Lunde nachzuprüfen. Unser Gedanke war, angeregt durch die Äußerungen dieser Autoren über die Wirkung des Beryllium, über eine klinisch-praktische Verwertung dieses Metalles einiges in Erfahrung zu bringen.

Unsere Versuche wurden deshalb so vorgenommen, daß wir einmal die akute Einwirkung größerer Dosen und daneben einen chronischen Einfluss kleiner und kleinster Dosen prüfen konnten.

Wir verwandten das Beryllium-chloratum=Merck und das Beryllium - nitratum = Kahlbaum, und zwar beide Salze bei den gleichen Versuchen nebeneinander.

Wir begannen zunächst mit dem Versuche, Tiere mit größeren Mengen von Beryllium zu injizieren, um hierbei einen Erfolg, und zwar voraussichtlich eine Schädigung durch das Metall zu sehen. Wir gaben absichtlich erst einmal größere Dosen des Metalles, weil ja, um einen Organismus zu immunisien, oder um eine Infektion zu bekämpfen, eine Injektionstherapie, die allzu lange fortgesetzt werden muß, unzweckmäßig ist, und eine Behandlung in möglichst kurzer Zeit günstiger erscheint.

Zu den Versuchen standen uns Ratten und Meerschweinchen zur Verfügung. Wir nahmen noch nicht ausgewachsene weiße Ratten, möglichst vom selben Wurf, die durchschnittlich gleich groß und gleich schwer waren, mit einem Gewicht von annähernd 100 gr. Die Ratten waren in Einzelkäfigen untergebracht; ihre Umweltbedingungen waren völlig dieselben.

Die Meerschweinchen waren ebenfalls noch nicht ausgewachsen, zu Beginn des Versuches gleich schwer, und zwar wogen sie fast alle 225 gr.

Die Injektionen, bei denen die Ratten Beryllium-chloratum erhielten, die Meerschweinchen Beryllium-nitratum, wurden subkutan unter die Rückenhaut gemacht, und zwar jeden zweiten Tag.

Die zunächst angewandte stärkere Konzentration, eine 3%ige Lösung, von der je Injektion 1 bis 2 ccm. gegeben wurde – das entspräche, die Ratten zu durchschnittlich 100 gr. gerechnet, bei einem 60 kg. schweren Menschen einer jedesmaligen Einverleibung von 6 gr. Beryllium-chloratum, also recht großen Dosen–, bewirkten, daß die Tiere durchschnittlich nach der zweiten Injektion erkrankten. Sie nahmen an Gewicht ab, zeigten Haarausfall, Unlust zum Fressen, lagen bewegungslos in ihren Käfigen und hatten bald

auch spastische Lähmungen der hinteren Extremitäten, deren Sensibilität meist vollkommen aufgehoben war. Durchfälle wurden nicht bemerkt. Im Urin war, soweit er gewonnen werden konnte, Eiweiß vorhanden; im Sediment vereinzelte granulierte und hyaline Zylinder. Nach der zweiten, dritten oder spätestens nach der vierten Injektion gingen diese Tiere ein unter dem Bilde von tonisch-klonischen Krämpfen aller Extremitäten; dazwischen lagen sie apathisch mit schnappender Atmung und zuletz vollkommen bewegungslos und gelähmt, meist mit gänzlich erloschener Sensibilität da, bis auch die Atmung stillstand. Im ganzen gingen so ein: zwei Tiere injiziert mit je 2,0 ccm. einer 3% igen Lösung, nach der dritten und vierten Injektion. Von fünf Tieren, die 1,0 einer 3% igen Lösung erhielten, starben vier nach der zweiten bis vierten Injektion; ein Tier dieser Gruppe, das im Gewicht den anderen glich, wurde erst nach der fünften Injektion elend, zeigte deutlichen Haarausfall, Gewichtsabnahme und eine Lähmung der hinteren Extremitäten. Wir unterließen bei diesem Tiere weitere Einspritzungen und sahen eine langsame Erholung. Ueber den Rückgang dieser Schädigung wird im folgenden noch berichtet.

Ein Tier, das, um ein akutes Vergiftungsbild zu sehen, eine einmalige sehr große Dosis, nämlich 5 ccm. einer 3% igen Lösung erhielt, lag schon nach sieben Stunden in Krämpfen und ging nach zwölf Stunden unter ähnlichen Erscheinungen, wie sie oben beschrieben wurden, ein.

Sämtliche Ratten, die mit 5 ccm. und 3 ccm. einer 1% igen Lösung behandelt wurden, starben nach der vierten bis sechsten Injektion.

Die sechs Ratten, denen nur 1 ccm. einer 1% igen Lösung injiziert wurde, zeigten, obwohl sie im Aussehen und Gewicht fast gleich waren, eine sehr verschiedene Widerstandskraft. Sie starben nach der zweiten, der vierten, der zehnten und zwei nach der zwölften Einspritzung. Bei einem Tier mit Haarausfall und geringer Gewichtsabnahme unterließen wir die weitere Behandlung nach der zwölften Injektion, und es erholte sich langsam.

Von den Meerschweinchen erhielten drei Tiere jeden zweiten Tag 3 ccm., drei nur 1 ccm. einer

1% igen Lösung von Beryllium - nitratum subkutan. Während die Kontrolltiere eine gute und regelmäßige Gewichtszunahme aufwiesen und im Verlaufe des Versuches ihr Gewicht verdoppelten, nahmen die Berylliumbehandelten Meerschweinchen nach anfänglicher Zunahme, die aber unter der Zunahme der Kontrollen blieb, wieder an Gewicht ab und wogen zur Zeit ihres Todes nur wenig mehr als zu Beginn des Versuches.

Von den mit je 3 ccm. der 1% igen Lösung behandelten Tieren starben nach der 16. Injektion ein, nach der 18. Injektion zwei Tiere unter den Erscheinungen allgemeiner Mattigkeit, zuletzt auch wieder unter tonisch-klonischen Krämpfen. Zwei von ihnen zeigten kurz vor ihrem Ende ein tiefgreifendes Geschwür im Fell kurz vor dem Halsansatz, und zwar an Stellen, wo keine Injektionen gemacht wurden.

Die mit 1 ccm. der 1% igen Lösung zweitägig behandelten Tiere gingen unter ähnlichen Erscheinungen nach der 21., 28. und 29. Injektion ein. Die Kontrolltiere dieser Versuchsreihe blieben während des Versuches sämtlich am Leben und nahmen gut an Gewicht zu.

Die eingegangenen Tiere dieser Versuche, Ratten und Meerschweinchen, wurden seziert und sind auch dank der Liebenswürdigkeit des hiesigen Pathologischen Institutes, wo Herr Professor Heine die Untersuchungen ausführte, histologisch untersucht worden. Daß die Todesursache eine Vergiftung durch die injizierten Beryllium-Mengen war, darf angenommen werden, zumal eine Stallinfektion, die schon dadurch unwahrscheinlich ist, weil nur injizierte Tiere erkrankten und starben, mit Sicherheit ausgeschlossen werden konnte. Auch waren im Landestierseuchenamt (Direktor Prof. Poppe) freundlicherweise einige der eingegangenen Tiere untersucht und frei von Seuchen befunden worden.

Bei den Sektionen fiel makroskopisch auf: Bei der äußeren Betrachtung in fast allen Fällen ein rauhes Fell, oft ein symmetrisches Ulcus am Ende des Rückens, das stets bis ins Unterhautzellgewebe reichte. Eine hypostatische Pneumonie fand sich in einzelnen Fällen, zumeist aber nur eine Blutfülle der Lungen. Die Leber war meist vergrößert, nur bei zwei

Sektionen auffallend klein, und zeigte auf der Schnittfläche Blutreichtum. Die Milz war selten besonders groß und fiel im übrigen nicht auf; zweimal sahen wir eine leichte Perisplenitis. Die Nieren waren in fast allen Fällen groß und tiefdunkel verfärbt und ließen einen Unterschied in der Struktur zwischen Mark und Rinde in ihrer Schnittfläche kaum oder nicht mehr erkennen. Vergrößert waren auch wiederholt die Nebennieren. Eine blutige Imbibition des Darmes wurde mehrfach gesehen.

Der histologische Befund der Organe war bei allen eingegangenen Tieren annähernd der gleiche. Man sah in den Lungen eine starke Hyperämie, auch teilweise herdförmige frische Blutungen in die Alveolen hinein. Das Herz war in keinem Falle krankhaft verändert. Stets war die Leber betroffen; zahlreiche kleine Nekrosen und starke venöse Stauung waren festzustellen. Die Milz zeigte durchweg venöse Stauung, bei mehreren Tieren reichlichen Leukocytengehalt und auch zahlreiche Megakariocyten in den Sinus. Am schwersten waren in allen Fällen die Nieren betroffen, und zwar stets im Sinne einer Nephrose. Es zeigten sich regelmäßig Befunde folgender Art: „mäßige Hyperämie, hochgradige, meist feintropfige Verfettung der Henle' Schleifen sowie der Sammelröhrchen, geringe Verfettung der Tubuli contorti" oder „Hyperämie, hydropische Quellung und teilweise auch Nekrose der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, nur stellenweise feintropfige Verfettung dieser Epithelien. Starke feintropfige Verfettung in den geraden Harnkanälchen, Glomerulusschlingen ödematös, im Glomeruluskapselraum vielfach reichlich Eiweiß (Nephrose)". Es ist fast immer das gleiche Bild, wie auch in einem dritten Falle, der erwähnt werden soll, wo eine mäßige Hyperämie, trübe Schwellung und teilweise Nekrose der Epithelien der gewundenen Harnkanälchen, keine Verfettung, aber zahlreiche Eiweißzylinder sichtbar wurden.

Eine orale Giftwirkung des Beryllium konnten wir nicht beobachten. Wir gaben mehreren Tieren alle zwei Tage Brot, das mit jedesmal 1,0 ccm. einer 1% igen Beryllium-chloratum-Lösung getränkt war. Die Tiere fraßen nur ungern von diesem Brot. Um die Gewähr zu haben, daß wirklich das Beryllium

genossen wurde, bekamen die Ratten erst dann wieder weitere Nahrung, wenn sie das mit der Lösung getränkte Brotstückchen gefressen hatten. Alle Tiere, die drei Monate lang auf diese Weise Beryllium zu sich nahmen, zeigten keinerlei Veränderungen und entwickelten sich wie die Kontrollen. Nach ihrem Tode, nach etwa neun Monaten, boten auch die Organe keinerlei pathologischen Befund.

Bei allen diesen Versuchen sahen wir keinerlei Unterschied in der Wirkung zwischen den beiden angewandten Salzlösungen des Beryllium.

Wie bereits weiter oben angedeutet wurde, waren die durch das Beryllium in relativ hohen Dosen gesetzten Schädigungen nicht immer von Dauer. Bei einer Ratte, die mit 1,0 einer 3% igen Lösung fünfmal injiziert war und die darauf Haarausfall, Gewichtsabnahme, vollkommene Lähmung der hinteren Extremitäten und kurzdauernde Krämpfe gezeigt hatte, setzten wir die Injektionen ab und beobachteten das Tier weiter. Wir sahen eine langsame Erholung; nach zehn Tagen stieg das Gewicht wieder, um allmählich dem der Kontrolltiere gleich zu werden. Die Lähmung ging erst nach über einem Monat zurück, das Tier konnte seine Gliedmaßen dann wieder ohne jegliche Einschränkung gebrauchen. Das Fell wurde nur langsam wieder glatt, es zeigte sich aber nach vier Wochen auf der Endseite des Rückens, vollkommen symmetrisch rechts und links oberhalb der Schwanzwurzel. ein etwa pfennigstück-großes Ulcus, das bis in die Subkutis ging. Diese Ulcera, offenbar durch trophoneurotische Störungen entstanden, blieben bis zum Verenden des Tieres, bei dem sich makroskopisch und histologisch keinerlei krankhafte Veränderungen der Organe zeigten, in gleicher Größe sichtbar.

Bleibende Schädigungen sahen wir auch nicht bei einer anderen Ratte, bei der wir nach der zwölften Injektion von 1,0 einer 1% igen Lösung wegen des schlechten Allgemeinzustandes jede weitere Behandlung absetzten. Das Befinden dieses Tieres besserte sich langsam. Das verlorene Gewicht wurde wieder eingeholt und bald war kein Haarausfall mehr zu erkennen. Das Tier starb nach sieben Monaten mit dem doppelten Gewicht als dies zur Zeit der Behandlung gewesen war.

Die Versuche dieser Reihe zeigten uns also, daß Injektionen grösserer Beryllium-Dosen schädlich wirken und tödlich verlaufen. Die klinischen und anatomischen Befunde entsprechen den von Siem beschriebenen Vergiftungserscheinungen. Das Beryllium wirkt offenbar besonders schädlich auf die Nieren und das Zentralnervensystem.

Uns beschäftigte nun weiter die zweite der oben erwähnten Fragen: Kann man das Beryllium in kleineren Dosen therapeutisch verwenden, ohne aber die Injektionen allzu lange Zeit hindurch fortsetzen zu müssen?

Bei Einverleibung recht kleiner Dosen wird, wenn wir überhaupt eine Wirkung sehen, diese erst nach langer Zeit eintreten; damit ist aber die praktische Verwendung des Metalles in der klinischen Medizin beschränkt oder in dieser Form noch nicht durchführbar.

Von der oralen Darreichung kleiner Gaben sahen wir nach den Ergebnissen weniger Fütterungsversuche ganz ab und verwandten nur subkutane Injektionen. Wir injizierten während der Dauer von vier Monaten fünfzehn Ratten zweimal wöchentlich je 0,1 ccm. einer 1% igen Beryllium-Lösung; acht Tiere erhielten Beryllium-chloratum, sieben Tiere Beryllium-nitratum.

Im Anfange sahen wir keinerlei Veränderungen der Versuchstiere; auch der Gewichtsanstieg glich dem der Kontrollen. Nach zweieinhalb bis drei Monaten begann bei fast allen behandelten Tieren das Fell rauh zu werden; die Haare fielen aus, die Tiere bekamen ein elendes und gedrücktes Aussehen und nahmen an Gewicht ab. Im Urin war, soweit er untersucht werden konnte, Eiweiß nachweisbar, im Sediment kein auffallender Befund. Als am Ende des vierten Monats unter leichten Krampferscheinungen zwei Tiere eingegangen waren, die bei der Sektion wieder die Zeichen einer Nephrose boten, — eine histologische Untersuchung des Zentralnervensystemes war uns leider technisch nicht möglich —, unterließen wir weitere Injektionen. Wir setzten aber die Beobachtung der übrigen Tiere fort, um zu sehen, in wie weit sich die Vergiftungser-

scheinungen wieder zurückbilden, und die Tiere vielleicht eine größere Lebensfähigkeit oder eine Immunität durch das Beryllium erwerben würden.

Der Erfolg war, daß die krankhaften Erscheinungen sich nur wenig zurückbildeten; das Fell blieb rauh, vereinzelt traten auch hier wieder, und zwar stets symmetrische und nur auf dem Rücken kurz vor der Schwanzwurzel gelegene, kleine Ulcera auf. Nach sechs bis acht Monaten sind die Tiere dann ohne besondere Erscheinungen eingegangen, allerdings ungefähr zu gleicher Zeit wie einige Kontrolltiere. Es ließen sich bei den Tieren krankhafte Veränderungen nicht mehr feststellen. Jedenfalls haben diese Injektionen nicht zu einer Kräftigung oder Lebensverlängerung der Versuchstiere geführt und eine optimale, therapeutisch wirksame Gabe des Beryllium konnte, da wir eine immerhin nur geringe Zahl von Versuchstieren hatten, nicht festgestellt werden. Die Frage nach einer klinischen Verwendungsweise des Beryllium schien uns damit zunächst ziemlich aussichtslos zu sein.

Trotzdem führten wir eine dritte Versuchsreihe durch, um die Arbeit nicht ergebnislos enden zu lassen. Wir injizierten diesmal fortlaufend kleinste Dosen Beryllium zur Lösung der Frage, ob bei längerer Durchführung dieses Verfahrens irgendwelche Veränderungen der Tiere gesehen werden.

Wir verzichteten bewußt auf eine Behandlung zahlreicher Tiere — etwa in der Art der Versuche von Walbum und Lunde —, weil wir mit einer gänzlich anderen Fragestellung diesem letzten Versuche gegenüberstanden.

Wir nahmen zwölf Ratten, von denen wir sechs mit 0,1 einer $1^0/_{00}$ igen Lösung von Beryllium-chloratum zweimal in der Woche und sechs ebenso mit ein $^1/_2{}^0/_{00}$ igen Lösung injizierten. Wir setzten diese Behandlung nicht länger als dreieinhalb Monate fort, um nach Abschluß der Injektionen noch eine längere Beobachtungszeit für die Tiere zu haben, bevor diese an den für die zahmen Stallratten üblichen Alterserscheinungen erkrankten oder eingingen.

Auch hier sahen wir wesentliche Ergebnisse nicht. Die Tiere nahmen ebenso wie die Kontrolltiere regel-

recht an Gewicht zu, wurden sogar im Durchschnitt endgültig schwerer als diese. Veränderungen am Fell, Unlust zum Fressen oder andere Erscheinungen kamen nicht zur Beobachtung.

Als nach acht bis neun Monaten ein Teil dieser Tiere wohl in der Hauptsache an Alterserscheinungen einging, starben von den Kontrolltieren mehr als von den mit Beryllium behandelten Tieren. Als wir am Ende des Versuches die Resistenz der Tiere gegen eine künstliche Infektion prüfen wollten, waren von den zehn Kontrollratten nur noch vier am Leben, die ein durchschnittliches Gewicht von 181 gr. aufwiesen (das Anfangsgewicht war etwa 80 gr.). Von den mit Beryllium vorbehandelten Tieren lebten aber noch acht von zwölf, und zwar mit einem Durchschnittsgewicht von 240 gr. Vielleicht hat also doch diese fortgesetzte Berylliumbehandlung den Effekt gehabt, dass die Tiere schwerer und lebenskräftiger wurden.

Unsere Absicht war nun weiter, diese überlebenden Tiere zu infizieren und ihre Resistenz mit derjenigen unbehandelter Kontrollen zu vergleichen. Eine Infektion bei Ratten zu setzen, gelingt nicht leicht. Wir unternahmen aber absichtlich keine Impfung mit Tuberkulose, um das Ende dieser Tiere vor deren physiologischen Alterstod zu erleben. Der Direktor des Landestierseuchenamtes, Herr Professor Poppe, hatte die große Liebenswürdigkeit, uns hierbei zu unterstützen, und in dessen Institut wurden dann nach seinen Angaben die Versuche zu Ende geführt.

Einer Impfung mit verschieden dosierten Paratyphusbazillen widerstanden sowohl die behandelten Tiere als auch die Kontrollen.

Mit einer frischen aus dem Tierkörper gezüchteten Paratyphus-B-Kultur, von der $^1/_2$ Öse weiße Mäuse bei subkutaner Injektion innerhalb von 24 bis 36 Stunden tötete, wurden die Ratten subkutan mit einer halben bis zweieinhalb Ösen geimpft. Auch bei dieser Art der Infektion zeigten sämtliche Ratten keinerlei Krankheitserscheinungen.

Es wurde daraufhin noch eine erneute Impfung vorgenommen, und zwar mit einer Aufschwemmung des Bac. septicaemicum haemorrhagicum,

die weiße Mäuse in einer Dosierung von einer Öse subkutan innerhalb von 15 bis 25 Stunden tötete. Nach der subkutanen Impfung der Ratten mit einer bis sechs Ösen starben alle Tiere mit Ausnahme eines Kontrolltieres, das ohne äußere Erscheinungen am Leben blieb, innerhalb von 12 bis 24 Stunden.

Eine besondere Immunität oder eine erhöhte Resistenz der behandelten Tiere den Kontrollen gegenüber konnten wir also nicht beweisen.

Unsere Versuche mit Beryllium sind damit beendet.

Wir sahen die Schädlichkeit des in Rede stehenden Metalles bei parenteraler Einverleibung grösserer Mengen, konnten uns aber bei unseren auf eine praktische-therapeutische Verwertung des Metalles hinzielenden Versuchen auch bei länger fortgesetzter Behandlung mit kleineren und kleinsten Beryllium-Gaben höchstens von einer möglicherweise lebensverlängernden und gewichtssteigernden, nicht aber von einer hiermit einhergehenden antibakteriellen Festigkeits- und Immunitätserhöhung überzeugen.

Es muß also weiteren einschlägigen Studien vorbehalten bleiben, die Richtigkeit der Walbum'Resultate zu bestätigen und zu erweitern. Von diesem Gesichtspunkte aus mögen die vorstehenden Mitteilungen als Beitrag gewertet werden hinsichtlich der Wirkung eines Metalles, welches nach der oben zitierten neuesten Arbeit Fabronis vielleicht doch berufen ist, auch in der Medizin eine wichtigere Rolle zu spielen, als es nach den bisher im Schrifttum niedergelegten Veröffentlichungen der Fall zu sein scheint.

Literatur

1. Berichte über die gesamte Physiologie und experimentelle Pharmakologie, 1925—1933.
2. Branion, Guyatt und Kay, J. of biol. Chem. 92, XI, 1931.
3. Dulière und de Borggraef, Cpt. rend. des séances de la soc. de Biol., Bd. 98, Nr. 14, 1928.
4. Fabroni, Stefano Marradi, Klinische Wochenschrift 1933, 51. „Ueber den Einfluß des Beryllium und seiner Verbindungen auf den Organismus". 1. Mitteilung.
5. Flury-Zangger, Lehrbuch der Toxikologie, 1928.
6. Gessner und Siebert, Beitr. klin. Tbc. Bd. 75, 1930.
7. Gmelin-Kraut, Handbuch der anorganischen Chemie, 1930.
8. Hofmann, Lehrbuch der anorganischen Chemie, 1924.
9. Kleeberg, Kolloid-Zeitschrift, Bd. 33, H. 1, 1925.
10. Kobert, Lehrbuch der Intoxikationen, 1906.
11. Kunkel, Handbuch der Toxikologie, 1899.
12. Lehr, Biochem. Zeitschrift, Bd. 68, H. 1/3, 1926.
13. Lewin, Gifte und Vergiftungen, 1929.
14. Lunde, Ugeskrift f. Laegar, 1926, S. 1021
    Ugeskrift f. Laegar, 1929, 18 (mit Helms)
15. Siem, Dissertation Dorpat 1886 „Ueber die Wirkungen des Aluminium und Beryllium auf den tierischen Organismus."
16. Starkenstein-Rost-Poll, Lehrbuch der Toxikologie, 1929.
17. Ullmann, Enzyklopädie der technischen Chemie, 1924.
18. Walbum, Deutsche Medizinische Wochenschrift, 1925, S. 1188.
    Deutsche Medizinische Wochenschrift 1926, S. 1043.
    Ugeskrift f. Laegar, 1926, S. 298, S. 1107.

Am Schlusse meiner Arbeit ist es mir ein Bedürfnis, Herrn Professor Brüning für die Ueberlassung des Themas und die mannigfachen Hilfen bei der Anfertigung der Arbeit auch an dieser Stelle meinen verbindlichen Dank auszusprechen. Ebenso bin ich dem Leiter des Landestierseuchenamtes, Herrn Professor Poppe, und Herrn Professor Heine für ihre Unterstützung zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Am 2. 6. 1907 wurde ich, Felix Wunderlich, in Stavenhagen (Meckl.) als Sohn des dortigen Bürgermeisters, jetzigen Rechtsanwalts und Notars zu Schwerin Dr. Wunderlich geboren. Nach vorbereitendem Schulbesuch in meiner Vaterstadt besuchte ich von 1920 ab das Gymnasium Fridericianum in Schwerin, das ich Ostern 1926 mit dem Reifezeugnis verließ.

Ich studierte in München, wo ich das Physikum bestand, besuchte danach die Universitäten Tübingen, Hamburg und Rostock. Das medizinische Staatsexamen beendete ich im November 1931 in Rostock. Als Medizinalpraktikant war ich tätig an der Landes-Heil- und Pflegeanstalt Sachsenberg bei Schwerin, am Diakonissenkrankenhaus Bethanien in Stettin und an der Universitäts-Kinderklinik zu Rostock. Nach der Approbation war ich zunächst Assistent an der Universitäts-Kinderklinik zu Rostock, seit dem 1. 10. 1933 bin ich Assistent an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik zu Rostock.